

广东省 2008—2015 年诺如病毒感染暴发的危险因素分析

杨芬 孙立梅 李晖 郭丽丽 方苓 谭小华 龙遗芳 柯昌文 何剑峰

511430 广州, 广东省疾病预防控制中心传染病预防控制所(杨芬、孙立梅、谭小华、龙遗芳、何剑峰), 病原微生物检验所(李晖、方苓、柯昌文), 中心办公室(郭丽丽)

通信作者: 何剑峰, Email: hjf@cdc.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.07.012

【摘要】 目的 研究 2008—2015 年广东省诺如病毒感染暴发疫情的危险因素, 为诺如病毒感染的预防控制工作提供参考依据。方法 通过“突发公共卫生事件报告管理信息系统”收集 2008 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日广东省报告的诺如病毒感染暴发疫情资料, 并进行流行病学分析。采用 RT-PCR 方法对 2012—2015 年 73 起诺如病毒感染暴发疫情的 372 份阳性标本进行基因测序亚型分析。结果 2008—2015 年广东省共报告 96 起诺如病毒感染暴发疫情, 其中 2013—2015 年共报告 80 起(占 83.3%, 80/96)。暴发地点在学校的占全部疫情的 85.4%(82/96); 传播途径为食源性传播占 40.6%(39/96), 接触传播占 24.0%(23/96), 水源性传播占 7.3%(8/96)。基因测序亚型分析显示, 2012—2013 年的暴发主要由 G II .4/Sydney2012 型诺如病毒感染引起(占 30.0%, 6/20), 2014—2015 年的暴发主要由 G II .17 型诺如病毒感染引起(占 62.3%, 33/53)。结论 食源性和接触传播及新出现的 2 种诺如病毒变异株 G II .4/Sydney2012 变异株和 G II .17 是引起广东省诺如病毒感染暴发的主要原因。

【关键词】 诺如病毒; 暴发; 流行病学; 基因分型

Analysis on risk factors for norovirus outbreaks in Guangdong province, 2008–2015 Yang Fen, Sun Limei, Li Hui, Guo Lili, Fang Ling, Tan Xiaohua, Long Yifang, Ke Changwen, He Jianfeng
Institute of Infectious Disease Control and Prevention (Yang F, Sun LM, Tan XH, Long YF, He JF),
General Office (Guo LL), Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention Institute of
Pathogenic Microbiology (Li H, Fang L, Ke CW), Guangzhou 511430, China
Corresponding author: He Jianfeng, Email: hjf@cdc.org.cn

【Abstract】 Objective To analyze transmission factors of norovirus outbreaks in Guangdong province during 2008–2015 and provide evidence for the prevention and control of norovirus infection. **Methods** Epidemiological analysis was performed on the data of norovirus outbreaks reported in Guangdong from January 1, 2008 to December 31, 2015, which were obtained from the Public Health Emergency Management Information System of Guangdong province. The samples collected from the norovirus outbreaks were detected for norovirus by RT-PCR and the gene sequencing of the positive PCR products were performed. **Results** A total of 96 norovirus outbreaks were reported in Guangdong during 2008–2015. Sixteen outbreaks were reported during 2008–2012 and 80 outbreaks were reported during 2013–2015 (83.3%). Eighty-two outbreaks (85.4%) occurred in schools. The infection routes included foodborne transmission in 39 outbreaks (40.6%), person to person transmission in 23 outbreaks (24.0%) and waterborne transmission in 8 outbreaks (7.3%). The gene sequencing results showed that variant G II .4/Sydney2012 was the predominant pathogen for 6 of the 20 outbreaks (30.0%) during 2012–2013. Variant G II .17 was the predominant pathogens for 33 of the 53 outbreaks (62.3%) during 2014–2015. **Conclusion** The norovirus outbreaks in Guangdong during 2008–2015 were caused by foodborne and person to person transmissions of two emerging variant: G II .4/Sydney2012 and G II .17.

【Key words】 Norovirus; Outbreaks; Epidemiology; Genotype

诺如病毒感染引起的病毒性胃肠道疾病具有发病急、传播速度快、涉及范围广等特点, 是非细菌性

感染性腹泻暴发的主要类型^[1]。诺如病毒属于杯状病毒科, 通过突变和重组机制, 诺如病毒基因组能够

快速变异。有研究认为重组变异是导致诺如病毒在人群中持续暴发流行的最重要原因,诺如病毒可经污染的水、食物等途径传播,还可通过人传人或由污染物形成的气溶胶等形式传播,传播相关危险因素复杂多样,常在学校、幼儿园、疗养院、餐馆、医院、军队、邮轮等场所引起暴发^[2]。广东省作为我国南方重要省份,近年来诺如病毒感染暴发呈明显增加趋势,其中有相当数量的暴发未查明原因^[3]。本研究对2008—2015年广东省报告的诺如病毒感染暴发疫情进行流行病学分析,并重点对疫情的传播危险因素进行研究,为诺如病毒感染防控提供依据。

对象与方法

1. 调查对象:2008年1月1日至2015年12月31日期间,广东省各地CDC通过“突发公共卫生事件报告管理信息系统”报告的诺如病毒感染暴发疫情。

2. 调查方法:按照《广东省诺如病毒感染性腹泻预防控制工作指引》的要求调查并收集相关资料,包括涉疫单位一般情况、病例搜索和个案调查、相关因素如食品卫生、水卫生、环境卫生及个人防护等情况。根据流行病学调查结果和病原学检测结果,对暴发疫情的传播途径及危险因素进行分析判定。

诺如病毒感染暴发疫情指1周内,同一学校、幼儿园、养老院、自然村、社区、工厂、建筑工地等集体单位中发生 ≥ 20 例诺如病毒感染性腹泻病例。诺如病毒感染病例的主要诊断依据为潜伏期12~48 h;每日排便 ≥ 3 次,且大便性状有改变(呈稀便、水样便等);或每日排便未达到3次,但伴有大便性状改变和呕吐症状;或以呕吐为主要症状;排除常见致病菌、寄生虫及其他病原感染;实验室检测诺如病毒阳性。

诺如病毒感染暴发的传播途径包括食源性、水源性和接触传播,其中食源性传播的判断依据主要为病例具有共同进餐史,分析发现可疑暴露因素为某食物/某餐次,食品加工人员发病或检出病毒,食品检出病毒,排除水/接触传播等;水源性传播的判断依据主要为病例空间分布与污染源、管网分布一致,排除其他传播方式;接触传播的判断依据主要为病例具有明确的班级、宿舍、车间等空间聚集特点,续发病例与首发病例的发病时间间隔大约为一个平均潜伏期。由于诺如病毒具有传播速度快的特点,非接触传播引起的暴发在疫情进展中后期存在接触传播,这时可判断传播方式为伴后续接触传播。

3. 检测方法:每起暴发疫情均采集病例粪便、肛

拭、呕吐物标本、可疑食物及水样标本等,进行样品处理后,采用QIAGEN QIAamp Vir al RNA Mini Kit(德国QIAGEN公司)试剂盒提取病毒RNA,提取方法按照试剂说明书。采用实验室自备以及商业化诺如病毒核酸检测试剂盒进行检测。

应用G2SKF/G2SKR引物对诺如病毒阳性的疫情标本进行RT-PCR检测^[4],每起暴发疫情挑选1~4份扩增效果最好的产物进行基因测序。用Qiagen PCR产物纯化试剂盒(QIAGEN GmbH,德国)纯化,再采用单向PCR引物和Bigdye 3.1测序反应试剂盒(Applied Bio systems Inc, USA)完成测序反应,产物纯化后直接在ABI PRISM 3100测序仪上进行测序。将剔除引物序列的毒株序列与GenBank中的序列进行BLAST比较。

4. 分析方法:将收集的资料采用Excel 2010软件进行录入和数据分析。按照描述流行病学和分析性流行病学方法对收集的资料进行汇总整理分析,描述三间分布特征,计算罹患率。

结果

1. 流行情况:2008年1月至2015年12月,广东省共报告96起诺如病毒感染暴发疫情,分布在15个地市(占71.43%,15/21),报告疫情起数居前三位的地市为广州(37起)、江门(13起)和珠海(13起)。见图1。

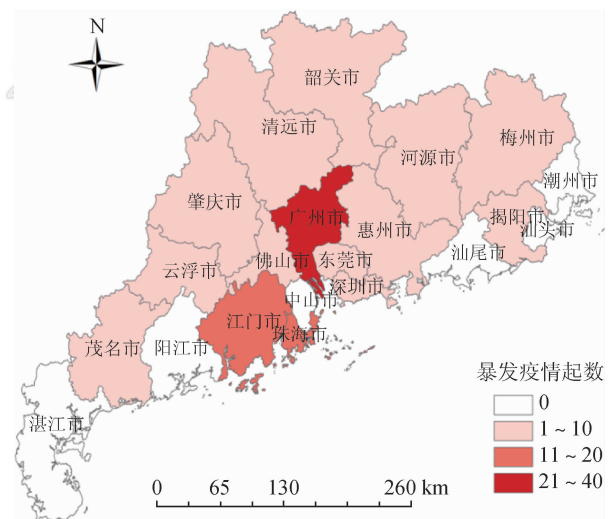


图1 2008—2015年广东省诺如病毒感染暴发疫情地区分布

2. 流行特征:

(1) 时间趋势与季节性:2008—2012年共报告16起暴发,占16.67%(16/96);2013—2015年共报告80起,占83.33%(80/96)。疫情主要发生在冬、春季节,10月至翌年3月共报告86起疫情,占全部暴发的89.58%(86/96);6—8月无疫情报告。

(2) 流行强度: 96 起暴发共波及 670 821 人, 发病 7 760 例(均为轻症病例), 总罹患率为 1.16%。每起暴发的病例数在 20 ~ 679 例之间, 平均每起 84 例; 罹患率波动在 0.03% ~ 19.62% 之间; 每起疫情持续时间最短 2 d, 最长 24 d, 平均每起 8.4 d; 发病高峰一般出现在疫情第 2 ~ 3 天。

(3) 发生场所分布: 共 82 起发生在学校, 占 85.42%(82/96), 其中大学 29 起、中学 25 起、小学 22 起、幼儿园 5 起; 其他场所中工业企业 8 起、社区或村落 5 起、医院 1 起。

(4) 传播途径: 39 起(40.6%)为食源性传播, 其中 28 起(29.17%)为单纯的食源性传播, 11 起(11.46%)为食源性伴后续接触传播; 23 起(23.96%)为接触传播, 8 起(8.3%)为水源性传播, 26 起(28.12%)传播方式不明确。

食源性传播的暴发主要发生在工业企业(100.0%, 8/8)和大学(51.7%, 15/29), 幼儿园及其他场所无此类暴发; 其中, 食源性伴后续接触传播的暴发主要发生在大学(27.6%, 8/29), 小学、幼儿园及其他场所无此类暴发。接触传播的暴发主要发生在幼儿园(80.0%, 4/5)和小学(50.0%, 11/22), 工业企业及其他场所无此类暴发。水源性传播的暴发主要发生在其他场所(66.7%, 4/6)如医院与社区, 但中学、幼儿园及工业企业无此类暴发。见表 1。

(5) 危险因素: 39 起为食源性传播的暴发疫情中, 有 35 起暴发(89.7%)分析认为是食堂从业人员感染发病后通过食物处理制作过程污染食物引起疾病传播, 感染的厨工发病或/和粪便标本检测结果阳性; 3 起暴发通过病例对照分析找到可疑的食物, 其中青菜 1 起、凉拌菜 2 起。

23 起接触传播的暴发疫情中, 有 12 起暴发(54.5%)是病例呕吐物未及时消毒清理引起的传播; 有 2 起暴发是清理病例呕吐物的拖把未彻底消毒,

再次用于清洁工作导致传播; 2 起暴发通过病例对照分析认为学校中午的托管班可能为病例传播的危险因素之一。

8 起水源性传播的暴发疫情中, 有 5 起暴发几乎同时发生, 涉疫单位均使用同一个厂家生产的系列品牌桶装水, 其中 2 起从水样中检出诺如病毒, 认为这 5 起暴发是同一品牌桶装水被污染导致; 有 2 起暴发是饮用山泉水被污染导致, 其中 1 起从水样中检出诺如病毒; 还有 1 起暴发是自来水受污染所致。

(6) 病原学特征: 收集 2012—2015 年 73 起诺如病毒感染暴发疫情的 372 份阳性标本进行基因测序亚型分析, 其中包括 2012 年 1 起, 2013 年 19 起, 2014 年 13 起, 2015 年 40 起。

每起疫情根据 PCR 产物的浓度, 大部分选择了 2 ~ 4 份标本进行测序, 测序结果表明来自同一暴发疫情的毒株基因序列高度相似。结果显示: 73 起暴发的毒株均属 G. II 组, 基因亚型有 G. II. 4/Sydney2012、G. II. 17 与 G. II. 3 等; 不同时间引起暴发的毒株基因亚型有所不同, 其中 2012—2013 年的暴发主要由 G. II. 4/Sydney2012 型诺如病毒感染引起(占 30.0%, 6/20), 2014—2015 年的暴发主要由 G. II. 17 型诺如病毒感染引起(占 62.3%, 33/53)。见图 2。

讨 论

近年来, 国内许多地区发生诺如病毒感染疫情暴发, 发病呈逐渐升高的趋势^[5-6]。本研究发现 2012—2015 年广东省诺如病毒暴发疫情为冬、春季节高发, 发生场所主要为学校。疫情特征与既往研究基本一致, 流行特点未发生大的变化。

最近几年发生诺如病毒暴发的大学数量明显增加, 其中将近一半的暴发是由食源性传播引起, 而厨工感染发病是导致食源性传播的主要危险因素。据美国研究报道, 53% 的食源性诺如病毒暴发的污染源来自被病毒感染的厨工^[7-8]。大学食堂作为主要就餐场所, 一旦食物被感染厨工污染, 很容易发生大范围的传播。因此要加强厨工等从业人员的卫生管理, 发现病例要及时调离工作岗位。

发生食源性感染暴发的大学如果病例隔离不及时, 后期很容易发生大范围的接触传播, 即食源性伴后续接触传播。主要原因: 当病例数较多时, 学校难以拿出足够的

表 1 2008—2015 年广东省诺如病毒感染暴发传播方式

暴发场所	食源性传播		小计 ^a	接触传播 ^a	水源性传播 ^a	不明确 ^a	合计
	单纯食源性传播	食源性伴后续接触传播					
大学	7	8	15(51.7)	4(13.8)	3(10.3)	7(24.1)	29
中学	8	2	10(38.5)	4(15.4)	0(0.0)	12(46.2)	26
小学	6	0	6(27.3)	11(50.0)	1(4.5)	4(18.2)	22
幼儿园	0	0	0(0.0)	4(80.0)	0(0.0)	1(20.0)	5
工业企业	7	1	8(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8
其他	0	0	0(0.0)	0(0.0)	4(66.7)	2(33.3)	6
合计	28	11	39(40.6)	23(24.0)	8(8.3)	26(27.1)	96

注: 括号外数据为暴发起数, 括号内数据为构成比(%); ^a暴发起数(各类场所中该种传播方式的暴发起数占所有暴发起数的比例)

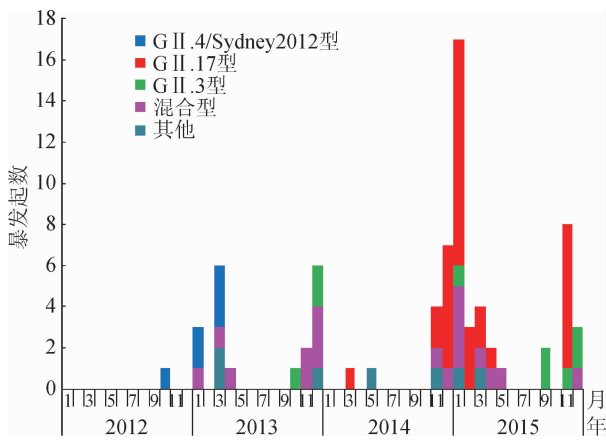


图2 2012—2015年广东省诺如病毒感染暴发疫情病原学分布

空余宿舍对病例进行隔离;学生上课无固定教室,病例管理不完善;患病学生活动范围较广,作为传染源在校园持续传播。尽管存在各种困难,学校作为疫情发生单位,要切实负起主体责任,加强各项卫生管理,落实防控措施。

本研究的26起(占28.12%)暴发没有找到具体的传播因素,中学有46.2%的暴发(12起)原因不明。通过流行病学分析,发现具有食源性传播的特征(如发病曲线呈点源暴发、病例散在分布、无宿舍或班级聚集性、校内有一~2个食堂等)。但是,未对校内的食品卫生进行细致的调查,不能得出食源性传播的证据。随着诺如病毒感染暴发的逐渐增多,对基层CDC提出新的挑战,要求查明事件发生原因,开展有针对性的防控,提高疫情处置水平。

幼儿园和小学两类场所教室空间小、孩子多,病例在教室呕吐后若未及时清理及消毒,容易引起气溶胶吸入传播和接触传播;同时还要重视清理病例呕吐物的拖把要彻底消毒,以免引起二次传播。

近年来,随着桶装水在家庭、工作场所及学校的使用越来越普及,其公共卫生问题有所凸显。浙江省在前几年就发现多起因桶装水被污染引起诺如病毒感染暴发^[9-10],广东省在2015年也发现某品牌桶装水被污染引起多个用水单位(包括医院、学校等)同时发生诺如病毒感染暴发。

诺如病毒几乎每隔2~3年出现一种新的变异株^[11],引发一次大范围流行。2013—2015年广东省诺如病毒感染暴发数明显上升,与在人群中相继新出现的2种诺如病毒变异株:G II.4/Sydney2012和G II.17有较大关系。2012年冬季,澳大利亚、法国、新西兰、日本、美国和英国先后检出了G II.4/Sydney2012新型变异株^[12]。我国广东省2012年8月从哨点医院腹泻病例检出G II.4/Sydney2012,

2013年上半年该变异株引起的暴发疫情明显增加,广东省G II.4/Sydney2012变异株流行速度与全球基本一致^[13]。

2014年11月开始,我国广东省、江苏省及浙江省陆续出现G II.17新变异株引起的暴发,该变异株的传播强度高于G II.4/Sydney2012,感染引起的暴发疫情数远高于2013年^[14-15];从2015年下半年流行强度逐渐减弱。G II.17新变异株呈区域性流行的特征,流行局限于中国、日本、泰国等国家。

本研究存在不足。首先,本文所收集的是广东省各地报告的20例及以上病例的诺如病毒感染暴发疫情,低于20例的小暴发情况未掌握,低估了诺如病毒暴发在广东省的实际发生数。其次,各地对诺如病毒感染暴发的报告情况存在差异,有部分地市可能会筛选报告,存在报告偏倚。

总之,食源性和接触传播及新出现的2种诺如病毒变异株G II.4/Sydney2012和G II.17是引起广东省诺如病毒感染暴发的主要原因。

致谢 广东省各地CDC从事现场调查工作人员

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Atmar RL, Estes MK. The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006, 35(2):275-290. DOI: 10.1016/j.gtc.2006.03.001.
- [2] 靳森,孙军玲,常昭瑞,等. 中国2006—2007年诺如病毒胃肠炎暴发及其病原学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(5):549-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.05.017. Jin M, Sun JL, Chang ZR, et al. Outbreaks of noroviral gastroenteritis and their molecular characteristics in China, 2006-2007[J]. *Chin J Epidemiol*, 2010, 31(5): 549-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.05.017.
- [3] 张静,常昭瑞,孙军玲,等. 我国诺如病毒传染性腹泻流行现状及防控措施建议[J]. *疾病监测*, 2014, 29(7):516-521. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2014.07.004. Zhang J, Chang ZR, Sun JL, et al. Infectious diarrhea epidemics caused by norovirus and its control strategy in China [J]. *Dis Surv*, 2014, 29(7): 516-521. DOI: 10.3784/j.issn.1003-9961.2014.07.004.
- [4] Kojima S, Kageyama T, Fukushi S, et al. Genogroup-specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses[J]. *J Virol Methods*, 2002, 100(1/2): 107-114. DOI: 10.1016/S0166-0934(01)00404-9.
- [5] 陈志永,陈小岳. 诺如病毒暴发的流行病学研究进展[J]. *中国人兽共患病学报*, 2012, 28(4): 398-402. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2012.04.020. Chen ZY, Chen XY. Research progress on epidemiology of noroviral gastroenteritis outbreaks [J]. *Chin J Zoon*, 2012, 28(4):398-402. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2012.04.020.

- [6] 桑少伟,赵仲堂,索继江,等. 国内诺如病毒胃肠炎暴发流行特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(20):4245-4247.
Sang SW, Zhao ZT, Suo JJ, et al. Characteristics of outbreak and epidemiology of norovirus gastroenteritis in China [J]. Chin J Nosocomiol, 2011, 21(20):4245-4247.
- [7] Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens [J]. Emerg Infect Dis, 2011, 17(1):7-15. DOI:10.3201/eid1701.P11101.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for foodborne disease outbreaks—United States, 2009–2010 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013, 62(3):41-47.
- [9] 徐旭卿,王臻,郑亚明,等. 浙江省诺如病毒引起急性胃肠炎暴发的流行病学研究[J]. 疾病监测, 2011, 26(9):710-713. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2011.09.013.
Xu XQ, Wang Z, Zheng YM, et al. Epidemiology of norovirus gastroenteritis outbreaks in Zhejiang province [J]. Dis Surveill, 2011, 26(9):710-713. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2011.09.013.
- [10] 丁华,邓晶,谢立,等. 一起涉及 7 所学校的 I 型诺如病毒感染性腹泻暴发调查[J]. 疾病监测, 2010, 25(4):279-281. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2010.04.010.
Ding H, Deng J, Xie L, et al. Survey of outbreak of infectious diarrhea caused by norovirus type I in seven schools [J]. Dis Surveill, 2010, 25(4):279-281. DOI:10.3784/j.issn.1003-9961.2010.04.010.
- [11] Siebenga JJ, Lemey P, Kosakovsky Pond SL, et al. Phylogenetic reconstruction reveals norovirus G II.4 epidemic expansions and their molecular determinants [J]. PLoS Pathog, 2010, 6(5):e1000884. DOI:10.1371/journal.ppat.1000884.
- [12] van Beek J, Ambert-Balay Y, Botteldoorn N, et al. Indications for worldwide increased norovirus activity associated with emergence of a new variant of genotype II.4, late 2012 [J]. Euro Surveill, 2013, 18(1):8-9.
- [13] 孙立梅,李晖,谭小华,等. 2012—2014 年广东省哨点医院诺如病毒 G II.4 Sydney 变异株流行状况及暴发疫情特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(7):615-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.07.008.
Sun LM, Li H, Tan XH, et al. Epidemiological characteristics of norovirus variant of G II.4 Sydney and the outbreaks caused by norovirus variant of G II.4 Sydney in Guangdong province, 2012–2014 [J]. Chin J Prev Med, 2015, 49(7):615-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2015.07.008.
- [14] Lu J, Sun LM, Fang L, et al. Gastroenteritis outbreaks caused by norovirus G II.17, Guangdong province, China, 2014–2015 [J]. Emerg Infect Dis, 2015, 21(7):1240-1242. DOI:10.3201/eid2107.150226.
- [15] Han JK, Ji L, Shen YH, et al. Emergence and predominance of norovirus G II.17 in Huzhou, China, 2014–2015 [J]. Virol J, 2015, 12(1):139. DOI:10.1186/s12985-015-0370-9.

(收稿日期:2016-11-03)

(本文编辑:斗智)



· 会议通知 ·

2017 年全国传染病流行病学学术会议暨第十届晋冀鲁豫 流行病学学术会议(中华预防医学会成立 30 周年系列活动) 和《流行病学》(第八版)教材师资培训班通知

2017 年全国传染病流行病学学术会议暨第十届晋冀鲁豫流行病学学术会议(中华预防医学会成立 30 周年系列活动)和《流行病学》(第八版)教材师资培训班,定于 2017 年 8 月 5—7 日在河北省张家口市召开。本次会议由河北省预防医学会、中华预防医学会流行病学分会、病原微生物生物安全国家重点实验室共同主办,山西省预防医学会流行病学分会、山东省预防医学会流行病学分会、河南省预防医学会流行病学分会、中华流行病学杂志编辑委员会、《流行病学》(第八版)教材编委会、河北省疾病预防控制中心、河北北方学院、北京化工大学协办,河北医科大学公共卫生学院、军事医学科学院微生物流行病研究所承办。会议将邀请我国流行病学和传染病学界知名专家作大会报告,对我国传染病学和流行病学领域的研究成果和进展作广泛交流和深入探讨。会议内容包括流行病学研究进展、疾病控制、传染病防治、慢病预防控制等专题。会议时间:2017 年 8 月 5 日下午 13:00—22:00 报到,6 日全天会议,7 日离会。会议地点:河北省张家口国际大酒店。地址:河北省张家口市经开区长城西大街 8 号。详见 <http://chinaepi.icdc.cn>。